

University of Groningen

Cardiorenal interaction

Windt, Willemijn Afra Kornelia Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2007

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Windt, W. A. K. M. (2007). *Cardiorenal interaction: therapeutic perspectives*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

DE CARDIORENALE INTERACTIE

Chronisch nierfalen is een wereldwijd gezondheidsprobleem en een voorname oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. De ziekte ontwikkelt zich vaak tot eindstadium nierfalen met de noodzaak tot dialyse of zelfs niertransplantatie.

Het hart en de nieren zijn fysiologisch nauw met elkaar verbonden en in pathologische situaties kan verslechtering van het ene orgaan ook tot een verminderde functie van het andere leiden. Onlangs is beschreven dat nierschade in een diermodel toeneemt op het moment dat ook hartschade optreedt. Dit werd onderzocht in een cardiorenaal interactie model waarbij een myocard infarct wordt gegeven bij ratten na een unilaterale nefrectomie, waardoor in lichte mate nierfunctieverlies optreedt. In **hoofdstuk 2** hebben we deze cardiorenale interactie bevestigd en gedemonstreerd dat een angiotensine convertering enzym remmer (ACEi) deze interactie kan beïnvloeden met een functionele verbetering van zowel het hart als de nieren. Proteïnurie en ook interstitiële en glomerulaire schade waren significant lager en ook de hartfunctie was beter in de ACEi groep vergeleken met de niet behandelde groep. Deze bevindingen maken het aannemelijk dat het renine angiotensine aldosteron systeem (RAAS), waarop de ACEi ingrijpt, een belangrijke rol speelt in dit cardiorenale interactie model.

In **hoofdstuk 3** hebben we de bovengenoemde vicieuze cirkel tussen het hart en de nieren onderzocht in dieren met, in plaats van een matige nierfunctie, een slechte nierfunctie en het effect van RAAS interventie hierop bekeken. Een myocard infarct leidde in deze dieren niet tot een toename in proteinurie en focale glomerulosclerose, maar wel tot een vermindering van renale doorbloeding en kreatinine klaring. ACEi therapie was in deze studie effectief in het verlagen van hemodynamisch gerelateerde parameters zoals bloeddruk en cardiale hypertrofie in zowel geïsoleerde nierschade als in gecombineerd hart en nierschade. Bovendien bleek de therapie effectief in het verminderen van nierschade, nl. proteïnurie en focale glomerulosclerose. Naast deze vergelijkbare effecten in geïsoleerde en met hartschade gecombineerde nierschade, bleek ACEi effectief in het terugbrengen van de verminderde kreatinine klaring en de nierdoorbloeding gezien in ratten met gecombineerde hart- en nierschade, naar waarden vergelijkbaar met dieren met geïsoleerde nierschade. Uit deze resultaten kan geconcludeerd worden, dat in dieren met een slechte nierfunctie, adjuvante stimulatie van het RAAS door een myocard infarct een belangrijke rol speelt in het verder verminderen van nierfunctie en nierdoorbloeding, maar geen effect heeft op proteinurie en focale glomerulosclerose.

De cardiorenale interactie leidt tot een verminderd hart-minuut-volume en meer remodulering van het hart. Dit proces van remodulering vertoont overeenkomsten met veroudering van het hart. Het verouderingsproces wordt geassocieerd met het verlies van genetische informatie. Telomeren vormen de uiteinden van de chromosomen en voorkomen dit verlies van genetische informatie. **Hoofdstuk 4** beschrijft het onderzoek naar de vraag of remodulering van het hart door nierfunctieverlies, geassocieerd is met verkorting van de telomeerlengte in het hart. We vonden in ratten met ernstige nierfunctieverlies als gevolg van 5/6 nefrectomie, verkorting van de telomeerlengte, terwijl deze verkorting niet gezien werd in ratten met matig nierfunctieverlies, als gevolg van unilaterale nefrectomie. De verandering in telomeerlengte in het hart van ratten met ernstig nierfunctieverlies was zelfs vergelijkbaar met de telomeerlengte in het hart van ratten na een myocard infarct. Gecombineerd hart- en nierschade leidde niet tot een nog verdere verkorting van de telomeren. Uit deze resultaten kan geconcludeerd worden dat in ratten met ernstig nierfalen de telomeer-

verkorting in het hart in vergelijkbare mate optreedt als na een myocard infarct, maar dat in ratten met zowel hart- als nierfunctie verlies deze verkorting niet verder toeneemt.

THERAPEUTISCHE VOORUITZICHTEN

Niet alle patiënten met chronisch nierfunctieverlies profiteren optimaal van ACEi therapie door de grote interindividuele variatie in therapierespons op deze geneesmiddelen. Omdat de mate van proteïnurie reductie correleert met de prognose van de nier, is het van uitermate groot belang dat de proteïnurie wordt gereduceerd tot het laagst mogelijke niveau. Naast het RAAS zijn er nog andere hormoon- en eiwitsystemen die de ziekteontwikkeling beïnvloeden. Inzicht in het effect van deze eiwitsystemen op de progressie van nierschade kan inzicht geven hoe de ACEi therapie geoptimaliseerd zou kunnen worden.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de mogelijke aanvullende effecten van remming van het neutrale endopeptidase (NEP) naast ACE remming in een cardiorenaal interactie model. De gecombineerde ACE/NEP remmer, ook wel vaso-peptidase remmer (VPI) genoemd, bleek geen aanvullend verbeterend effect te hebben op nierschade vergeleken met ACEi therapie. Hierdoor is er weinig bewijs, dat in dit cardiorenale model, kort durende farmacologische interventie met een VPI, via toename van het natriuretische peptide naast remming van het RAAS, leidt tot betere resultaten dan een ACEi alleen. Onze data sluiten echter niet uit, dat VPI's belangrijk zijn in de chronische behandeling van patiënten met zowel nier- als hartschade, omdat VPI's effectief zijn gebleken in geïsoleerde hart- en nierziekten. Naast gecombineerde ACE en NEP remming, kan de remming van het natriuretisch peptide systeem ook gecombineerd worden met remming van het endotheline systeem. **Hoofdstuk 5** beschrijft het onderzoek naar de effecten van endotheline convertende enzyme en neutral endopeptidase remming (ECE/NEPi) in gevorderde nierschade na 5/6 nefrectomie. We vonden geen verbeterend effect van ECE/NEPi op de reeds gevorderde proteïnurie en focale glomerulosclerose in dit rattenmodel voor nierschade. In tegenstelling tot ECE/NEPi, verminderde ACEi de proteïnurie en voorkwam het focale glomerulosclerose. In eerdere dierstudies naar hartfalen werden goede cardiovasculaire effecten van ECE/NEPi gezien. Echter in het gebruikte model en binnen het tijdsbestek waarin wij hebben gewerkt, bleek ECE/NEPi niet effectief in het verbeteren van cardiovasculaire parameters.

Een ander vasoactief eiwit dat een belangrijke rol speelt in de pathogenese van ernstige cardiovasculaire ziekten, zoals hartfalen, hypertensie en chronisch nierfunctieverlies is vasopressine. Vasopressine is het antidiuretisch hormoon dat afgegeven wordt in de hypofyse wanneer de osmolariteit van het circulerend volume toeneemt, zodat de nieren meer water en zout vasthouden en daardoor het circulerend volume omhoog gaat. In **hoofdstuk 6** vergeleken we vroege en late interventie met een vasopressine 1a (V_{1a}) receptor-antagonist in het 5/6 nefrectomie model voor nierschade. Er kwam naar voren dat de V_{1a} -antagonist beschermde tegen de vroege ontwikkeling van nierschade, maar dat de effectiviteit beperkt was in reeds verder gevorderde nierschade. De vasopressine antagonist bleek dus met name effectief in het voorkomen van nierschade.

Het is bekend dat er een grote variatie aan interindividuele therapierespons op ACEi is. In **hoofdstuk 7** beschrijven we het onderzoek naar de vraag of de ACEi therapierespons op proteïnurie in ratten na 5/6 nefrectomie veroorzaakt wordt door een variatie in kinetische of dynamische eigenschappen van de ACEi. Als farmacodynamische oorzaak vonden we, dat een hoge ACE activiteit in de nier de oorzaak zou kunnen zijn voor de therapieresistentie van de ACEi. Als farmacokinetische oorzaak vonden we

een correlatie tussen de antiproteïnurische respons en de individuele variatie in ACEi uitscheiding. De mate van nierschade en hypertensie voor aanvang van therapie voorspelde niet het antiproteïnurisch effect. Het lijkt erop dat een combinatie van deze farmacodynamische en farmacokinetische variaties de oorzaak zou kunnen zijn voor de interindividuele antiproteïnurische responsvariatie in ratten na 5/6 nefrectomie.

Aangezien een toegenomen ACE activiteit in de nieren de oorzaak zou kunnen zijn van de therapieresistentie van ACEi therapie, zou deze therapie geoptimaliseerd kunnen worden door de ACEi specifiek te sturen naar de exacte locatie waar het ACE in de nier is gelokaliseerd, namelijk de borstelzoon van de tubulus cellen. In hoofdstuk 8 wordt het onderzoek beschreven naar de vraag of een verminderde ACEi therapierespons verbeterd zou kunnen worden door het geneesmiddel specifiek naar de nieren te sturen. Daarvoor hebben we het effect van het captopril-lysozym conjugaat in ratten met een adriamycine geïnduceerde proteïnurie onderzocht die gevoed werden met een hoog zout dieet wat het ACEi effect verminderd. In de proteïnurische ratten met een hoog zout dieet verminderde captopril-lysozym conjugaat significant de proteïnurie zonder de bloeddruk te beïnvloeden vergeleken met de controle groep. Dit in tegenstelling tot de ratten die behandeld werden met captopril in het drinkwater, die een afname in bloeddruk lieten zien, zonder effect op de proteïnurie. Hoewel captopril-lysozym conjugaat toegediend werd in een concentratie die vijf maal lager was dan de oraal toegediende captopril, werden toch hogere captopril spiegels in de nieren gevonden dan in de als eerste genoemde groep. Deze resultaten tonen aan dat het werkingsprofiel van het captopril-lysozym conjugaat selectief in de nier zit en dat dit leidt tot een toegenomen antiproteïnurisch effect, zonder dat een effect op de bloeddruk wordt gezien in ratten op een hoog zout dieet.

CONCLUSIES

Het doel van het onderzoek was om het mechanisme achter de cardiorenale interactie te verhelderen en om meer inzicht te krijgen in de farmacologische benadering van de therapierespons om in de negatieve spiraal van de cardiorenale interactie te interfereren. Uit het eerste deel van dit proefschrift kan geconcludeerd worden dat RAAS activering een belangrijk mechanisme is in het gebruikte cardiorenale interactiemodel en dat deze activering leidt tot een verdere toename van nier- en waarschijnlijk ook hartschade. Met name in dieren met slechts gering nierfunctieverlies was de RAAS activering waarschijnlijk verantwoordelijk voor een afname in nierfunctie na een myocard infarct. In ratten met een groter nierfunctie verlies was het remmen van deze RAAS activering met een ACE remmer effectief in het opheffen van deze cardiorenale interactie: de toename in nier- en hartschade veroorzaakt door een myocard infarct werd tegengegaan door een ACE remmer.

Uit het tweede deel van het onderzoek kan geconcludeerd worden dat in het rattenmodel en het tijdsschema dat we gebruikten, ACE remmers op zijn minst vergelijkbaar of zelfs beter waren in het voorkomen van verdere nierschade dan de middelen die interfereerden in andere hormoon- of eiwitsystemen die zijn onderzocht. De voordelen van ACE remmer therapie variëren sterk tussen verschillende individuen. Deze responsvariatie kan verklaard worden door een verschil in zowel farmacodynamische als farmacokinetische eigenschappen. Het specifiek sturen van een ACE remmer naar de nieren is een strategie om een verminderde therapierespons door een hoog zout dieet te optimaliseren.

